



TITLE:

# 代償性腎肥大におけるDNA合成およびmitotic activityについて

AUTHOR(S):

大北, 純三

---

CITATION:

大北, 純三. 代償性腎肥大におけるDNA合成およびmitotic activityについて. 泌尿器科紀要 1973, 19(2): 129-138

ISSUE DATE:

1973-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121489>

RIGHT:

# 代償性腎肥大における DNA 合成 および mitotic activity について

山口大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 酒徳治三郎教授)

大 北 純 三

## DNA SYNTHESIS AND MITOTIC ACTIVITY IN COMPENSATORY RENAL HYPERTROPHY IN THE RAT

Junzo OHOKITA

*From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan.*

*(Director: Prof. J. Sakatoku, M. D.)*

Hyperplasia of the renal parenchyma, one of the factors of compensatory hypertrophy of the kidney, was investigated by determining intracellular DNA with microspectrophotometry as well as by determining mitotic rate of the each anatomical fraction of the kidney after administration of colchicine.

1) After uninephrectomy, weight of the remaining kidney showed increase of 25% on the 14th day, and at that time, it was still increasing.

2) DNA synthesis of the remaining kidney after uninephrectomy, revealed presence of the cells of synthetic resting stage already on the first day. The highest activity was seen on the 5th day, when approximately 6% of cells were at synthetic resting stage. This was striking in the cortex. No such cells were found two weeks after nephrectomy.

3) The highest mitotic activity was seen on the 5th day with monophasic curve. The cortex was again remarkable in this activity, whereas the inner medullary zone showed almost no activity.

4) DNA synthesis correlated well with mitotic activity through the course of experimental days.

### 緒 言

代償性腎肥大に関する研究は、19世紀後半に始まっている。当時、代償性腎肥大には細胞の増生をともしない hypertrophy と細胞の増生をともしなう hyperplasia の2つの要因があるとされていた。この点に関し幾多の報告がなされてきたが、1949年 Rollason<sup>63)</sup>, Sulkin<sup>72)</sup> の hyperplasia に関する詳細な報告をみるまで、代償性腎肥大は hypertrophy によるとする報告が多かった。最近生化学の進歩によると、代償性腎肥大の研究も、細胞レベルでの、DNA 合成、RNA 合成、蛋白の増生など、諸条件のもとに研究がおこなわれてきている。

著者はラットにおいて偏腎摘除術後、残腎における DNA 合成の発現の時期、およびその程度を顕微分光

測光法で検討し、細胞の分裂に関しては、colchicine 投与法により mitosis の頻度と部位を検討し、あわせて代償性腎肥大の発生機序に関し文献的に考察を加えた。

### 実験材料、方法および成績

#### 実験 I 肥大腎重量の変化に関して

##### 1) 実験材料および方法

まず基礎実験として、腎摘除術後残腎の重量の変化を測定した。

50~200g の Wistar 系雄性ラットを麻酔のもとに温湯で清拭して、体重測定後、右腎摘除術を施行した。このさい、副腎およびその栄養血管を傷つけないように注意した。手術施行時間は午前 10~11 時に決めておいた。摘出腎の重量は 0.01 mg まで測定し、それ

ぞれ左残腎の重量の対照群とした。以後1日目より3, 5, 7, 14日目までの残存左腎について同様な操作をおこない, これらを肥大腎群とした。両群について重量の変動を腎重量: 体重比で観察した。

## 2) 実験成績

雄性ラット 35 匹に右腎摘除術を施行した。4 匹は術中および術直後に死亡したため, 肥大群は 31 腎となり, 1 日目より 14 日目まで各群 5~7 匹について検討した。

肥大群と対照群を経日的にみると, Table 1, Fig. 1 に示すように, 腎重量: 体重比は双方とも増加を示すが, 明らかに肥大群での増加が著しく認められ, 腎重量の増加率は約 25% に達している。また, 体重別に肥大群と対照群をみると, Table 2, Fig. 2 に示すごとく, 対照群は漸減傾向にあるが, 肥大群では増加の傾向を示している。

## 3) 小括

以上の結果より, 偏腎摘除術後, 残腎にはかなりの重量増加があり, 14 日目までの経過ではまだ増加の傾向にあると考えられる。また Webster<sup>7)</sup> の報告では

Table 1.

偏腎摘除日後数	実験動物数	対照群 右腎重量 体重 $\times 100$ ( $X_R$ ) 平均値 (S.D)	肥大群 左腎重量 体重 $\times 100$ ( $X_L$ ) 平均値 (S.D)	肥大腎重量増加率 $\frac{X_L - X_R}{X_R} \times 100$
1	6	0.51 ( $\pm 0.42$ )	0.50 ( $\pm 0.50$ )	-1.96
3	5	0.51 ( $\pm 0.41$ )	0.53 ( $\pm 0.38$ )	3.92
5	6	0.47 ( $\pm 0.48$ )	0.51 ( $\pm 0.69$ )	8.51
7	7	0.48 ( $\pm 0.47$ )	0.54 ( $\pm 0.43$ )	12.50
14	7	0.53 ( $\pm 0.84$ )	0.66 ( $\pm 0.61$ )	24.53

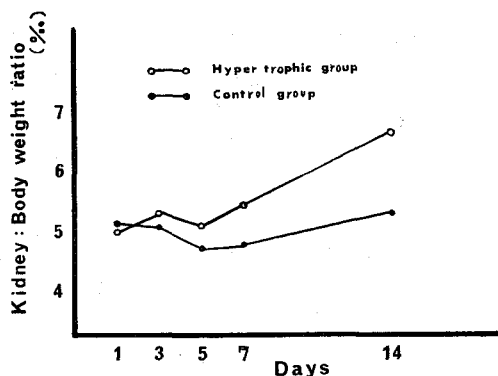


Fig. 1.

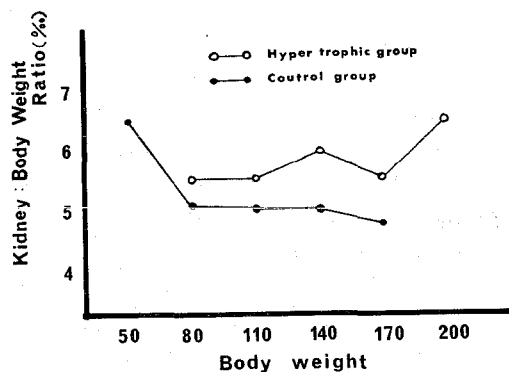


Fig. 2.

Table 2.

体 重 群 (範囲)	実 験 動物数	対 照 群 右腎重量 体重 $\times 100$ 平均値 (S.D)	実 験 動物数	肥 大 群 左腎重量 体重 $\times 100$ 平均値 (S.D)	WEBSTER
50g (65g 以下)	2	0.65	0		0.66
80g ( 66~ 95g)	2	0.51 ( $\pm 0.40$ )	1	0.55	0.56
110g ( 96~125g)	8	0.50 ( $\pm 0.83$ )	3	0.55 ( $\pm 0.67$ )	0.535
140g (126~155g)	10	0.50 ( $\pm 0.27$ )	6	0.60 ( $\pm 0.45$ )	0.476
170g (156~185g)	9	0.48 ( $\pm 0.57$ )	18	0.52 ( $\pm 0.62$ )	0.456
200g (186g~ )	0		3	0.68 ( $\pm 0.25$ )	0.431

体重の増加に対して  $\frac{\text{腎重量}}{\text{体重}} \times 100$  は漸次減少を示すという。著者の対照群では同様の成績をえたが, 肥大

群ではかえって増加の傾向を示し, この点からも残腎重量は明らかに増加していると考えられる。

## 実験 II 肥大腎細胞内の DNA 量に関して

実験 I で示したように偏腎摘除後、残腎にはかなりの重量増加が起こることがわかった。この重量の増加に細胞の増生に起因する因子が、どの程度に関与するか否かを調べる目的で残腎の細胞の DNA 量を顕微分光測光法を用いて調べた。

### 1) 実験材料および方法

150~190 g の Wistar 系ラット 10 匹を使用した。偏腎摘除後、1 日、3 日、5 日、7 日および 14 日に残腎を摘除した。対照には同日令の無処置のラットをえらんだ。残腎摘除後、直ちに皮質部と髄質部より小組織片を切り取り、No. 1 カバーガラス上におき、低分子デキストラン水滴中で粉碎、攪拌後、塗抹し、自然乾燥後にカルノア液で固定、Table 3 に示すように Feulgen 反応を施した。加水分解には Feulgen 染色濃度の安定時間の長い 5 規定塩酸・25°C 法<sup>75)</sup>、40 分でおこない、Schiff 試薬には 90 分反応させた。DNA

Table 3. Smear - Feulgen reaction

◦ No. 1 カバーガラスに Smear	
◦ Air dry	Over one hour
◦ Carnoy 固定	40 min
◦ 脱水 (Alcohol)	10 min
◦ 水洗 (D. W)	5 min
◦ 加水分解 (5N: HCl)	40 min
◦ 水洗 (流水中)	5 min
◦ (D. W)	5 min
◦ Schiff 試薬	90 min
◦ 亜硫酸溶液	2 min (3 回)
◦ 水洗 (D. W)	5 min
◦ 脱水 90% Alcohol	3 min
◦ 100% Alcohol	5 min
◦ 無水 Alcohol	5 min
◦ 透徹 Carbol Xylol	5 min
◦ Xylol	5 min
◦ Xylol	10 min

量の測定にはオリンパス光学 KK 製 (MSP-AIV) 顕微分光測光器を用いた。細胞内の DNA 量が一定であることにもついて測定法は直良法<sup>50)</sup>に準じておこなった。測定には最大吸収波長 (560 mμ) を用い、スポットの大きさは 4.1 μ とし、光束を核の中心部にあて、 $r^2 \cdot E$  (核の半径)<sup>2</sup> × 吸光度 より DNA 量を算出した。DNA 量算出にあたっては各群について 500 コの細胞を測定した。

### 2) 実験成績

偏腎摘除後の残腎における細胞内の DNA 量を皮質と髄質とに分け、経日的に観察したヒストグラムが

Fig. 3 である。細胞の増殖過程<sup>68)</sup>から考えると、皮質においては 1 日目から DNA 量が 2C 以上を示す合成期の細胞が認められ、5 日目がピークを示し、この時期には合成期の細胞に加えて、4C の DNA 量をもつ細胞、すなわち G<sub>2</sub> 期や M 期の細胞が認められ、7 日目には 5 日目に認めた S 期や G<sub>2</sub> 期の細胞はほとんど認められなくなる。いっぽう髄質では、1 日目より合成期の細胞は認められるものの皮質に比して少なく、ピークは皮質細胞と同様に 5 日目にあり、7 日目にもわずかながら合成期の細胞が認められる。14 日目では、皮質、髄質ともに合成期の細胞はほとんど認めていない。

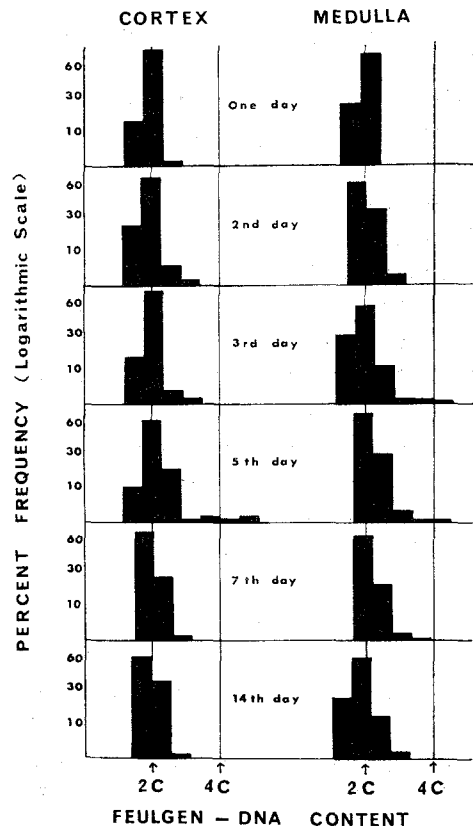


Fig. 3

### 3) 小括

以上の結果より、偏腎摘除後の残腎には細胞の増生が起こることがわかった。DNA の合成は術後 1 日目より認められ、皮質細胞に多く、5 日目がピークとなり、約 5~6% に合成期の細胞を認め、14 日目にはほとんど合成期の細胞は皮質および髄質いずれにおいても認められなかった。

### 実験 III 肥大腎の Mitotic Rate に関して

実験 II で示したように代償性腎肥大の一因子として

Table 4.

偏腎摘 除後日 数	外 皮 質 部				内 皮 質 部				外 髓 質 部				内 髓 質 部			
	分裂像の数 /mm <sup>2</sup> (100 視野) 平均値(S.D.)	細胞 密度 細胞数 /mm <sup>2</sup>	分裂像 の数 /1000 細胞 平均値 (S.D.)	細胞 密度 細胞数 /mm <sup>2</sup>	分裂像の数 /mm <sup>2</sup> (100 視野) 平均値 (S.D.)	細胞 密度 細胞数 /mm <sup>2</sup>	分裂像 の数 /1000 細胞 平均値 (S.D.)	細胞 密度 細胞数 /mm <sup>2</sup>	分裂像の数 /mm <sup>2</sup> (100 視野) 平均値 (S.D.)	細胞 密度 細胞数 /mm <sup>2</sup>	分裂像 の数 /1000 細胞 平均値 (S.D.)	細胞 密度 細胞数 /mm <sup>2</sup>	分裂像の数 /mm <sup>2</sup> (100 視野) 平均値 (S.D.)	細胞 密度 細胞数 /mm <sup>2</sup>	分裂像 の数 /1000 細胞 平均値 (S.D.)	細胞 密度 細胞数 /mm <sup>2</sup>
対照群	32 (± 4.9)	619	0.52	12 (± 3.2)	628	0.19	6 (± 0.9)	832	0.07	0	779	0				
1	31 (± 1.3)	645	0.48	23 (± 2.7)	593	0.39	5 (± 1.3)	895	0.06	3 (± 1.3)	1025	0.03				
3	109 (± 10.4)	649	1.68	53 (± 3.9)	649	0.82	27 (± 1.6)	965	0.28	24 (± 3.9)	873	0.27				
5	185 (± 43)	664	2.79	113 (± 25)	585	1.93	43 (± 10.3)	813	0.53	25 (± 2.5)	801	0.31				
7	108 (± 10.7)	676	1.60	64 (± 10.9)	637	1.00	21 (± 5.1)	796	0.26	7 (± 2.6)	1077	0.07				
14	41 (± 2.8)	661	0.62	20 (± 4.7)	645	0.31	17 (± 1.3)	919	0.19	3 (± 1.3)	951	0.03				
20	26 (± 4.3)	673	0.39	11 (± 2.1)	579	0.19	7 (± 0.9)	817	0.09	0	909	0				

細胞の増生が存在することがわかった。この細胞の増生が、腎のどの部に多く認められるかを調べる目的で McFarlane<sup>46)</sup> の示したラットにおける腎の分画を用いて、各分画における mitosis の頻度を調べた。

#### 1) 実験材料および方法

体重 50~100 g の Wistar 系雄性ラット 14 匹を用いた。偏腎摘除術をおこない、術後 1 日、3 日、5 日、7 日、14 日、20 日に左残腎を摘除した。対照には同日令の無処置のラットを使用した。これらの動物は屠殺の 4 時間前に colchicine (0.1 mg/1000 g 体重) を腹腔内に投与された。屠殺後残腎をすみやかにとり出し、カルノア液で固定し、6 μ のパラフィン切片をつくり hematoxylin and eosin 染色を施した。mitotic rate の算出には、各腎より 2 枚の標本を作成し、McFarlane の示した腎の 4 分画、すなわち outer cortex, inner cortex, outer medulla, inner medulla において、一定の視野 (0.75 mm<sup>2</sup>) 内の細胞総数と mitosis の数を数えた。そのさいすべての標本において各分画あたり、mitosis には 100 視野を、細胞総数には 20 視野を数えて 1 視野における平均を算出した。mitotic rate は細胞 1000 に対する mitosis の数としてあらわした。

#### 2) 実験成績

ラット腎の各分画における mitotic rate は Table 4, Fig. 4 に示すように、outer cortex に最も多くの mitosis を認め、5 日目までピークを示している。inner medulla においてはほとんど変化がないと考えられた。しかし、いずれの部位においても、5 日目のピーク時には約 6 倍の発現率を示していた。

#### 3) 小括

以上の所見をまとめると、つぎのようになる。

i) 皮質、髓質いずれにおいても、経日的にみる

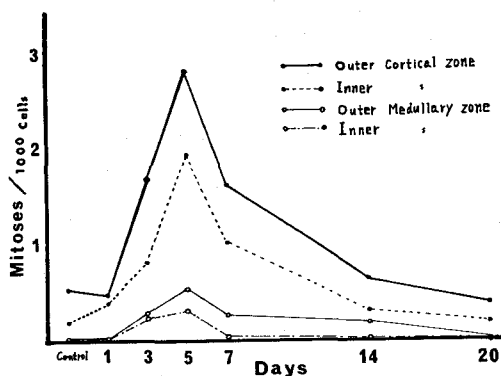


Fig. 4.

と、ピークは 5 日目にあり、対照に比し 6 倍強の発現率を示し、一相性である。

ii) 部位的には、近位尿管細管細胞を主体とする outer cortex に多く認められ、inner medulla ではほとんど認められない。

iii) 皮質、髓質ともに 1 日目から 5 日目にかけては直線的に増加する。5 日目より 20 日目にかけて皮質ではかなり急速に減るが、いっぽう髓質においては漸減の傾向を示す。

## 考 察

代償性腎肥大に関する歴史は古く、単腎者において、腎の増大が起こる事実は Rhodius<sup>61)</sup>, Blasius<sup>12)</sup> などが知ったものであり、1949 年 Aristotle<sup>4)</sup> の記載によると、先天性単腎者における腎は、両腎所有者の腎よりも異常に増大しており、これは生体にとって正常機能をいとなむに必要、かつ充分なものであらうと考えられている。代償性腎肥大に関する実験的な研究は外科的な立場、すなわち人体における腎摘除術の発達に伴って発展をみており、1871 年、Simon<sup>70)</sup> は、腎摘

除術がいかにうまくおこなえるかという基礎的な問題として、腎摘除後の生体に対する影響、および術式を確立するためにおこなったイヌの実験がある。この実験で腎摘除後に残腎に肥大が起こる事実を取りあげて、これは hyperplasia によるものとしているが、組織学的検討はおこなっていない。いっぽう 1857 年、Beckman<sup>9)</sup> は内科学的に、糖尿病患者に認めた腎肥大を、水分多量摂取による、increasing load にあるとし、一側性の腎不全が他側に尿量の増加に伴うことに起因する腎の増大が起こるとしている。また実験的には、めんどりの一側尿管の結紮による他側腎の増大を報告している。1871 年、Rosenstein<sup>64)</sup> は家兎の実験で、右腎摘除術後、45 日で残腎に 50% の重量増加を認め、組織学的には、糸球体の大きさの変化はなく、かつ重量増加の原因は、血液、リンパ液、尿の貯留によるものであって、上皮組織の増大によるものではないとしている。

代償性腎肥大に関する mechanism については多くの説がある。その一つに 1949 年、Braun-Menéndez, および Chiodi<sup>14)</sup> による仮説がある。血清中に“renotropin”という物質の存在を仮定しており、この物質は nephron stimulating substance として通常循環血液中に存在し、機能腎によって破壊されるとし、機能腎量が減少すること（すなわち functioning nephron の数の減少）によって、renotropin が増加し、残腎機能が renotropin と新しい平衡関係に達するまで刺激をくり返すという説で、非常に興味のある仮説であるが、現在まで、その物質は実験的に証明されていない。

ついで 1964 年 Hinman<sup>27)</sup> によって提唱された work load の問題がある。すなわち機能的な面の研究によると、偏腎摘除後、残腎に認められる、早期における GFR の上昇<sup>18,56,58)</sup>、および再吸収の増加<sup>30,58)</sup>、血行動態面からの観察による、術後 4～5 時間の早期に認められる RBF の増加<sup>31,56,58)</sup>、および細胞内 RNA、蛋白の増生<sup>25,28,38)</sup>、電顕学的には術後 8 時間で Golgi membrane の拡張や free ribosome および ER の増加<sup>31)</sup>、RBF 増加による血管の拡張<sup>32)</sup> および DNA の増加などである。しかし functional work load だけでは説明しえない面もある。実験的に 1 側尿管の結紮<sup>60)</sup>、腹腔内<sup>66,71)</sup> および十二指腸<sup>11)</sup> への移植をした場合、すなわち他側に機能的負荷をかけても、偏腎摘除後の残腎に起こる肥大が起こらない、また起こっても程度が異なるという事実<sup>19,23,43)</sup>、さらに尿素の負荷でも同様に起こらない事実<sup>26)</sup>より、ただたんに work load の問題ではなく、functioning cell

number によるものだとしている。また水腎をおこした腎じたいに偏腎摘除後に認められる残腎の DNA 合成以上の DNA 合成が認められることが記載されている<sup>10,19)</sup>、これは compressive tubular necrosis に対する regeneration のためであろう<sup>17)</sup>。これは真の肥大の因子とは別の事象と考えられる。

functioning cell number の減少が肥大を起こすということに関しては、McCreight et al.<sup>45)</sup> の実験がある。偏腎摘除後の残腎に認められる mitosis の頻度は、両腎を半切除した場合に認められるものと同じであるとし、切除が 1 側腎と 1/2 腎におよぶと、3 倍になり、1 側腎と 3/4 切除では約 4 倍の頻度であったと報告している。このような事実から考えると、腎それじたいに肥大をもたらす因子が存在するのではなからうかという考えが出てくる。この点に着目した Goss<sup>24)</sup>、Williams<sup>79)</sup> の実験がある。偏腎摘除後のラットの血清、および tissue homogenate を、正常ラットの腹腔内に投与しても、とくに growth-regulating agent はなかったという報告をしているが、Lowenstein<sup>40)</sup> の報告では humoral substance の存在を暗示しているとし、Williams の報告は投与量が少ないと論じている。また偏腎摘除をおこなったマウスでは肝の RNA が減少することより、腎に growth-regulating agent の存在が暗示されている<sup>2)</sup>。Rusch<sup>67)</sup> によると細胞じたいに“special function”が存在するとしている。腎機能に関しては、排泄性機能と非排泄性の機能が存在する。すなわち非排泄性機能としては renin の分泌がそうであるように、腎で特別な機能をおこなうものであり、細胞の分裂などはこの非排泄性の特別な機能によるものであろうと推定される<sup>71)</sup>。実際に renin を腹腔内投与をおこなうと代償性腎肥大は阻害されるという実験<sup>68)</sup>もあり、renin は腎の成長にさいして自己抑制機構に関係することが暗示されている。

また内分泌系の因子が代償性腎肥大に関与するという報告がある。Zumoff<sup>81)</sup> の実験では、偏腎摘除と同時に去勢術をおこなうと、hyperplasia が著明に起こり、androgen および estrogen は腎肥大を抑制する因子になると報告している。

Goss<sup>23)</sup> は下垂体摘除ラットで、mitotic rate の低下を示しており、Ross<sup>65)</sup> の実験では下垂体摘除ラットに、growth hormone を投与しても、腎に対して影響のないことから、体液性の因子が存在しても growth hormone でもないし、下垂体前葉ホルモンでもない」と報告している。

Moraski<sup>48)</sup> は desoxycorticosterone acetate を正常ラットに投与して、偏腎摘除後の残腎に認められた

と同様な腎肥大がおこり、その量の増加は逆に肥大を減少させると報告している。

なお folic acid の非経口的投与が、腎肥大をきたすという報告が最近なされてきている。このさいに認められる腎肥大は、偏腎摘除後残腎に認められるものより著しく、さきに述べた1側尿管の結紮時、水腎に認めたと同等の DNA 合成を認めている。この原因については不明であるが、folate の尿管腔への沈着が、部分的に閉鎖をおこすため、water retentionがおこる結果ではないかとしており、偏腎摘除後に folic acid の投与は肥大を増進させたと報告している<sup>74)</sup>。

さらに humoral factor として考えられる lymphoid system の役割についての報告がある<sup>22)</sup>。すなわち lymphoid system は以前より homeostatic mechanism に重要な役割があるとするもので、代償性腎肥大に関しても lymphoid system が何らかの形で関与しているとするものである。

以上代償性腎肥大の原因に関して文献上1因は functioning load によるものであると考えられるが、humoral factor の存在も否定しえない。

いっぽう食物による影響に関して、絶食は偏腎摘除後の残腎に対してもまた正常ラット腎に対しても同様に腎の大きさを減ずることから、肥大を阻害する因子になるまいとし、水分制限による場合、偏腎摘除後の残腎に対しては制限を解除するまでの日数だけ遅れて hyperplasia が起こってくるとする報告がある<sup>60)</sup>。

食物の負荷で腎肥大をきたすという報告がある。食塩<sup>23)</sup>、尿素<sup>41,54)</sup>、または高蛋白食<sup>7)</sup>などが挙げられる。初めのころは、蛋白代謝産物である尿素的の排泄量の増加が肥大の原因であるとする報告があるが<sup>1,80)</sup>、これに反対する報告もある<sup>7,59)</sup>。最近では高蛋白食による腎肥大は、偏腎摘除術後の残腎に認められるものとは異なり、RNA/DNA および protein/DNA ratio は偏腎摘除後の残腎のほうが大きく、DNA および RNA/DNA の増加は食物に関係なくおこるとされている<sup>18,25)</sup>。

正常ラットに ammonium chloride を負荷した食物を与えると acidosis に起因すると考えられる腎肥大をきたすが、このさい RNA/protein ratio の増加は認められないと報告している<sup>26)</sup>。

また腹腔内蛋白投与における腎の影響を検討した報告では、蛋白排泄増加尿における腎肥大は腎障害による変化ではないかとするものもある<sup>7)</sup>。

最近生化学の進歩にあいまって、DNA 合成に関する研究が代償性腎肥大の研究に応用されてきている。DNA の合成に関して、Johnson<sup>28)</sup> は細胞内の RNA

および蛋白の増加によるため、必然的に DNA 合成が起こるとしており、その説明に、“critical mass” の仮説を引用している。すなわち DNA 合成は細胞内の RNA および蛋白などの細胞形質の増生に対応して DNA の増加が起こるとしている。実際に mitotic cycle に対する阻害で、RNA 阻害、細胞内蛋白の阻害をおこなうと、mitosis にかんがりの影響をもたらすこと<sup>20)</sup> から Johnson の説はうなずける。DNA 合成に関しては、thymidine 投与後 autoradiograph で追求する方法と著者のおこなった、Feulgen 反応後の顕微測光法がある。偏腎摘除後の DNA 合成は18~24時間で認められ始め、48時間目15,23,28,36,60,71,74)をピークとするものが多く、72時間目8)をピークとするものもある。ピーク時 DNA 量は10% 前後の増加を示すという報告が多い。著者の実験では、DNA 合成は24時間目に認められており、ピークは5日目にあつて、約6%の細胞に合成期を示すものが認められていて Kurnick<sup>38)</sup> の報告と一致している。

1872年 Perl<sup>55)</sup> は成人および若年者の剖検で得られた9腎を、組織学的に細胞のレベルでの観点で、真の肥大は尿管の細胞の大きさの増大に起因するものであり、ヘンレーの loop および糸球体には少ないと結論している。そのご1882年 Ribbert<sup>62)</sup> の研究がある。かれは hyperplasia の存在の有無について成長期にあるイヌおよびウサギで実験をおこなっており、dry weight での残腎と対照腎の差を認めたが、少なくとも組織学的に細胞の増生は認めておらず、Rosenstein の説をささえたにすぎないが、かれは幼若動物には hyperplasia によるものがあるということを考えて入れてあつた。

以後、代償性腎肥大に関する研究は、hyperplasia が存在するか否かに興味をもたれ、諸氏の報告をみるが、多くは代償性腎肥大は、hypertrophy の要因が主であつて、hyperplasia はほとんど無視できるものであるというものが大多数を占めており、Arataki<sup>3)</sup>、Moore<sup>47)</sup> などによると、肥大腎は nephron の数の増加はなく、大きさの増大にあるとし、また Morel<sup>49)</sup> は残腎の重量増加がすみやかに起こることから、浮腫が主たる原因であり、初期は pseudohypertrophy があつて、のちに真の hypertrophy が起こるものと考えていた。

cellular hyperplasia に関して、Oliver<sup>53)</sup> は cross section で近位尿管における核の増加の点から hyperplasia の存在を暗示している。実際に hyperplasia の証明は、testosterone<sup>34,39)</sup> および thyroxin<sup>6,35)</sup> 投与ラットにおける肥大腎で、尿管に mitosis を証明さ

れている。偏腎摘除後の残腎における hyperplasia に関しては Ballman<sup>6)</sup>のイヌでの実験で、尿細管上皮細胞に mitosis が証明されたのが初めてであろう。偏腎摘除後の残腎における hyperplasia の報告は 1949 年、Rollason<sup>63)</sup>、および Sulkin<sup>72)</sup> によって詳細な報告がなされている。

以来こんにちに至るまで、生化学の進歩にともない、種々な研究方法により、種々の条件のもとにおこなわれてきている。

そこで著者は細胞の増生を示す mitotic activity についての検討を加えた。しかし実験にさいしてはつぎのような問題がおこってくる。まず mitotic activity に影響をおよぼす因子では、手術時間に関するものが存在するが<sup>13)</sup>、手術時間を一定にすれば問題はない。またコルシチン投与方法によると mitosis が増進するという報告もあるが、正常マウスにおけるコルシチン分布から察すると、腎分布濃度<sup>5)</sup> がかなり高いことからうなずける。この問題にしてもコルシチン投与量および作用時間を一定にすれば問題はないものとする。ついで年令的因子について、正常ラットの生後分化について利重<sup>76)</sup>の報告によると、生後 21 日までは、尿細管における細胞の増殖はかなりの頻度に認めるが、1 カ月後に激減するとしており、代償性腎肥大における年令的な因子で幼若ラットに mitosis が多く認められたという報告が多いのは十分に考えられることである。中には幼若ラットだけにしか認めないという報告もある<sup>36)</sup>。すなわち young および old rat での mitosis は頻度の問題であろうと考えられる<sup>33,44,57)</sup>。Malt<sup>42)</sup>の研究によると母体における 1 側腎の摘除は胎児の腎には影響をもたさないと報告している。

肥大腎における mitotic activity に関しては、mitosis は 24 時間後に認められ始め、48 時間後に最高値を示し、対照群の約 6～7 倍に達するという報告が多い。また部位的には、近位尿細管に多く認められ、inner medulla ではほとんど認めないとする報告が多い。なかには outer medullary zone の mitosis が 3 日目または 7 日目に最高値を示すため 2 相性のピークを指摘するものも認められる<sup>18,52,57,72,78)</sup>。著者の実験では 5 日目にピークを認め最高値は対照群の 6 倍に達し、1 相性で、20 日目に正常域に下降していた。

以上、著者は一連の実験により、腎摘後残腎には重量の増加、DNA 合成の増加および mitotic activity の亢進を認めた。これらの事実よりいわゆる代償性腎肥大においては、術後 5 日目をピークとする細胞の増生がラットにおいてみられると考えられる。

## 結 語

著者はラットにおける代償性腎肥大の発現に関し、経日的に腎重量の測定、DNA 量の測定および mitosis を検討してつぎの結果を得た。

1) 偏腎摘除後、残腎における重量増加率は 14 日目では約 25% を示し、なお増加の傾向にあった。

2) 偏腎摘除後、残腎における DNA 合成を顕微鏡光法により測定した。その結果、1 日目より合成期の細胞を認め、5 日目が最高となり、約 6% 前後に合成期の細胞を認めた。部位的には皮質に多くみられ、2 週間後ではほとんど合成期の細胞は認められなかった。

3) 偏腎摘除後、残腎における mitosis の発現頻度は 5 日目をピークとし、6 倍強の頻度を示し、一相性であった。部位的には cortical zone に多く認め、inner medullary zone ではほとんど認められなかった。

4) DNA 合成と mitotic activity は経日的に相関関係を示していた。

稿を終るに臨み、終始ご懇篤なご指導ならびにご校閲を賜った恩師酒徳治三郎教授に深謝いたします。また本研究に関してご鞭撻とご協力を戴いた本学第一解剖学教室友永進講師に感謝します。

本論文の要旨は、1972 年 11 月、第 15 回日本腎臓病学会総会および 1973 年 3 月、第 61 回日本泌尿器科学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Allen, R. B. & Mann, F. C.: Experiments on compensatory renal hypertrophy. Arch. Pathol., **19**: 341, 1935. cited by 51).
- 2) Arasimowicz, C.: Repression of DNA synthesis in mouse liver cells after unilateral nephrectomy. Nature, **215**: 756, 1967.
- 3) Arataki, M.: Experimental researches on compensatory enlargement of the surviving kidney after unilateral nephrectomy. Am. J. Anat., **36**: 437, 1926. cited by 63).
- 4) Aristotle, : "De generatione animalium" (Peck's translation). Loeb's classics, Heinemann, London, 1943, cited by 51).
- 5) Back, A. et al.: Distribution of radioactive colchicine in some organs of normal and tumor-bearing mice. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **77**: 667, 1951.
- 6) Ballman, J. L. & Mann, F. C.: Compensatory



- hypertrophy of the remaining kidney after nephrectomy following transplantation of its ureter into the duodenum. *Arch. Path.*, **19** : 28, 1935. cited by 63).
- 7) Baxter, J. H. & Cotzias, G. C. : Effects of proteinuria on the kidney. *J. Exptl. Med.*, **89** : 643, 1949.
  - 8) Becker, N. H. & Ogawa, K. : Changes in desoxy-ribose nucleic acid per nucleus in renal compensatory hypertrophy in the rat. *J. Biophy. Biochem. Cytol.*, **6** : 295, 1959.
  - 9) Beckmann, O. : *Arch. Pathol. Anat. Physiol.*, **11** : 50, 1857. cited by 51).
  - 10) Benitez, L. & Shaka, J. A. : Cell proliferation in experimental hydronephrosis and compensatory renal hyperplasia. *Amer. J. Path.*, **44** : 961, 1964.
  - 11) Block, M. A. et al. : Appraisal of certain factors influencing compensatory renal hypertrophy. *Amer. J. Physiol.*, **172** : 60, 1953.
  - 12) Blasius, G. : "Observaciones medical rariores" Amsterdami. A. Wolfgang, 1674. cited by 51).
  - 13) Blumenfeld, C. M. : Periodic and rhythmic mitotic activity of the albino rat. *Anat. Rec.*, **72** : 435, 1943.
  - 14) Braun-Menéndez, E. & Chiodi, H. : *Roy. Soc. Argent. Biol.*, **23** : 21, 1947. cited by 22).
  - 15) Bury, H. P. R. et al. : Cell proliferation in compensatory renal growth. *Brit. J. Urol.*, **37** : 201, 1965.
  - 16) Coe, F. L. & Korty, P. R. : Protein synthesis during compensatory renal hypertrophy. *Amer. J. Physiol.*, **213** : 1585, 1967.
  - 17) Cuppage, E. C. et al. : Repair of the nephron following temporary occlusion of the renal pedicle. *Lab. Invest.*, **17** : 660, 1967.
  - 18) Dicker, S. E. & Shirley, D. G. : Mechanism of compensatory renal hypertrophy. *J. Physiol.*, **219** : 507, 1971.
  - 19) Dicker, S. E. & Shirley, D. G. : Compensatory hypertrophy of the contralateral kidney after unilateral ureteral ligation. *J. Physiol.*, **220** : 199, 1972.
  - 20) Donnelly, G. M. & Siskin, J. E. : RNA and protein synthesis required for entry of cells into mitosis and during mitotic cycle. *Exper. Cell Res.*, **46** : 93, 1967.
  - 21) Dunn, T. B. : Some observations on the normal and pathologic anatomy of the kidney of the mouse. *J. Nat. Cancer Inst.*, **9** : 285, 1948—49.
  - 22) Fox, M. C. : Etiology of the compensatory renal response: Observations on the role of lymphoid system. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **62** : 861, 1969.
  - 23) Goss, R. J. & Rankin, M. P. : Physiological factors affecting compensatory renal hyperplasia in the rat. *J. Exp. Zool.*, **145** : 209, 1960.
  - 24) Goss, R. J. : Mitotic responses of the compensating rat kidney to injection of tissue homogenates. *Cancer Res.*, **23** : 1031, 1963.
  - 25) Halliburton, I. W. & Thomson, R. Y. : Chemical aspects of compensatory renal hypertrophy. *Cancer Res.*, **25** : 1882, 1965.
  - 26) Halliburton, I. W. & Thomson, R. Y. : The effect of diet and unilateral nephrectomy on the composition of the kidney. *Cancer Res.*, **27** : 1632, 1967.
  - 27) Hinman, F. Jr. : In: *Urology*. Ed. M. Campbell. 1964.
  - 28) Johnson, H. A. & Vera Roman, J. M. : Compensatory renal enlargement. *Amer. J. Path.*, **49** : 1, 1966.
  - 29) Johnson, H. A. & Amendola, F. : Mitochondrial proliferation in compensatory growth of the kidney. *Amer. J. Path.*, **54** : 35, 1969.
  - 30) Katz, A. I. & Epstein, F. H. : The role of sodium-potassium activated adenosin triphosphate in the reabsorption of sodium by the kidney. *J. Clin. Invest.*, **46** : 1999, 1967. cited by 51).
  - 31) 小金丸恒夫・ほか, 未発表
  - 32) 小金丸恒夫：代償性肥大腎における腎内血管の形態学的検討. *泌尿紀要*, **18** : 871, 1972.
  - 33) Konishi, F. : Renal hyperplasia in young and old rats fed a high protein diet following unilateral nephrectomy. *J. Geront.*, **17** : 151, 1962.
  - 34) Korenchevsky, V. & Ross, M. A. : Kidney and sex hormone. *British. Med. Bull.*, **1** : 645, 1940. cited by 51).
  - 35) Korenchevsky, V. & Hall, K. : Histological changes in the liver and kidney of the rat after administration of thyroid hormone and vitamins. *J. Path. and Bact.*, **56** : 843, 1944. cited by

- 63).
- 36) Krap, R. et al. : Compensatory kidney growth after **uninephrectomy** in adult and infant rats. Amer. J. Dis Child., **121** : 186, 1971.
- 37) Krohn, A. G. et al. : Compensatory renal hypertrophy : The role of immediate vascular changes in its production. J. Urol., **103** : 564, 1970.
- 38) Kurnick, N. B. & Lindsay, P. A. : Nucleic acid in compensatory renal hypertrophy. Lab. Invest., **18** : 700, 1968.
- 39) Lattimer, J. K. : The action of testosterone propionate upon the kidneys of the rats, dogs, and men. J. Urol., **48** : 778, 1942. cited by 63).
- 40) Lowenstein, L. M. & Stern, A. : Serum factor in renal compensatory hyperplasia. Science, **142** : 1479, 1963.
- 41) Mackay, L. L. et al. : Factors which determine renal weight, xii. The nitrogen intake as varied by the addition of urea to the diet. J. Nutrition, **4** : 379, 1931. cited by 25).
- 42) Malt, R. A. & Lemaitre, D. A. : Nucleic acid in fetal kidney after maternal nephrectomy. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **130** : 539, 1969.
- 43) Manson, R. C. & Ewald, B. H. : Studies on compensatory renal hypertrophy. I. Effect of unilateral ureteral ligation and transection. Proc. Soc. Exp. Biol., **120** : 210, 1965.
- 44) McCreight, C. E. & Sulkin, N. M. : Cellular proliferation in the kidneys of young and senile rats following unilateral nephrectomy. J. Geront., **14** : 440, 1959.
- 45) McCreight, C. E. & Sulkin, N. M. : Compensatory renal hyperplasia following experimental surgical deletions of kidney complement. Amer. J. Anat., **110** : 199, 1962.
- 46) McFarlane, D. : Experimental phosphate nephritis in the rat. J. Path. Bact., **52** : 17, 1941. cited by 20).
- 47) Moore, R. A. : The number of glomeruli in the kidney of the adult white rat unilateral nephrectomized in early life. J. Exp. Med., **50** : 709, 1929. cited by 63).
- 48) Moraski, R. : Renal hyperplasia in the intact rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **121** : 838, 1966.
- 49) Morel, L. & Verliac, H. : L'hypertrophie rénale compensatrice. Compt. Rend. Soc. de Biol, Paris. **74** : 1202, 1913. cited by 63).
- 50) Naora, H. : Microspectrophotometry of cell nucleus stained by Feulgen reaction. Exptl. Cell Res., **8** : 259, 1955.
- 51) Nowinski, W. W. & Goss, R. J. : Compensatory renal hypertrophy. Academic Press, New York and London, 1969.
- 52) Ogawa, K. & Sinclair, J. G. : Study of mitosis in the compensatory hypertrophic kidney following unilateral nephrectomy in the rat. Texas. Rep. Biol. Med., **16** : 215, 1958.
- 53) Oliver, J. : The regulation of renal activity, x. The morphologic study. Arch. Int. Med., **34** : 258, 1924. cited by 63).
- 54) Osborne, T. B. et al. : Physiological effects of diets unusually rich in protein or inorganic salts. J. Biol. Chem., **71** : 317, 1927. cited by 51).
- 55) Perl, L. : Arch. Pathol. Anat. Physiol., **53** : 141, 1871. cited by 51).
- 56) Peters, G. : Compensatory adaptation of renal functions in unanesthetized rat. Amer. J. Physiol., **250** : 1042, 1963.
- 57) Phillips, T. L. & Leong, G. F. : Kidney cell proliferation after unilateral nephrectomy as related to age. Cancer Res., **27** : 286, 1967.
- 58) Potter, D. E. et al. : Acute functional changes in the rat. following uninephrectomy. Lab. Invest., **18** : 700, 1968.
- 59) Reid, C. : J. Physiol. (London), **103** : 12, 1947. cited by 51).
- 60) Reiter, R. J. : Cellular proliferation and deoxyribonucleic acid synthesis in compensating kidneys of mice and the effect of food and water restriction. Lab. Invest., **14** : 1636, 1965.
- 61) Rhodius, J. : "Mantissa Anatomica ad Thomam Bartholinium." Hafniae P. Haubold, 1661. cited by 51).
- 62) Ribbert, H. : Über kompensatorische Hypertrophie der Niere. Arch. Pathol. Anat. Physiol., **88** : 11, 1882. cited by 51).
- 63) Rollason, D. : Compensatory hypertrophy of the kidney of the young rat with special emphasis on the role of cellular hyperplasia. Anat. Record., **104** : 263, 1949.

- 64) Rosenstein, S. : Arch. Pathol. Anat. Physiol. **53** : 141, 1871. cited by 51).
- 65) Ross, J. & Goldman, J. K. : Compensatory renal hypertrophy in hypophysectomized rats. Endocrinol., **87** : 620, 1970.
- 66) Royce, P. C. : Inhibition of renal growth following unilateral nephrectomy in rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **113** : 1046, 1963.
- 67) Rusch, H. P. : Carcinogenesis : A facet of living processes. Cancer Res., **14** : 407, 1954.
- 68) Schaffenburg, C. A. et al. : Renin inhibition of compensatory renal hypertrophy. Proc. Soc. Exptl. Med., **87** : 469, 1954.
- 69) 柴谷篤弘 : 細胞の増殖. 科学, **29** : 22, 1959.
- 70) Simon, G. : "Chirurgie der Niere." Part I. Ferdinand Enke, Erlangen, 1871. cited by 51).
- 71) Simpson, D. P. : Hyperplasia after unilateral nephrectomy and role of excretory load in its production. Amer. J. Physiol., **201** : 517, 1961.
- 72) Sulkin, N. W. : Cytologic studies of the remaining kidney following unilateral nephrectomy in the rat. Anat. Record., **105** : 95, 1949.
- 73) Threlfall, G. et al. : The effect of folic acid on growth and deoxyribonucleic acid synthesis in rat kidney. Lab. Invest., **15** : 1477, 1966.
- 74) Threlfall, G. et al. : Studies on changes in growth and DNA synthesis in the rat kidney during experimentally induced renal hypertrophy. Amer. J. Path., **50** : 1, 1967.
- 75) 友永 進・ほか : Feulgen 加水分解法の検討. 山口医学, **19** : 19, 1970.
- 76) 利重吉郎 : 組織の生後分化と細胞の増殖. 第1編, 幼若ラットの腎における観察. 山口医学, **10** : 238, 1961.
- 77) Webster, S. H. et al. : Organ : body weight ratios for liver, kidney and spleen of laboratory animals. Amer. J. Anat., **81** : 477, 1947.
- 78) Williams, G. E. G. : Some aspects of compensatory hyperplasia of the kidney. Brit. J. Exp. Path., **42** : 386, 1961.
- 79) Williams, G. E. G. : Studies on the control of compensatory hyperplasia of the kidney in the rat. Lab. Invest., **11** : 1295, 1962.
- 80) Wilson, H. E. C. : An investigation into the cause of renal hypertrophy in rats fed on a high protein diet. Biochem. J., **27** : 1348, 1933.
- 81) Zumoff, B. & Pachter, M. R. : Studies of rat kidney and liver growth using total nuclear count. Amer. J. Anat., **114** : 479, 1964.